

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/6094



REC'D	21 JUL 2004
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 30 299.9
Anmeldetag: 04. Juli 2003
Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE
Bezeichnung: Probenentnahmeverrichtung für ein Mikro-
reaktionssystem
IPC: B 01 J, B 01 L

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 12. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

PRIORITY
DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Merck Patent GmbH

Probenentnahmeverrichtung für ein Mikroreaktionssystem

5

Die Erfindung betrifft eine Probenentnahmeverrichtung für ein Mikroreaktionssystem mit einer Austrittsöffnung für an der Reaktion beteiligte Substanzen.

10

Eine ständige Entwicklung und fortschreitende Miniaturisierung von Mikroreaktoren und Mikroreaktionssystemen ermöglichen mittlerweile die Durchführung chemischer Reaktionen bei minimalem Einsatz von Reagenzien. Insbesondere bei der Durchführung einer großen Anzahl von Testreaktionen und Analysen können durch die Verwendung von miniaturisierten Mikroreaktionssystemen Aufwand und Kosten sowohl hinsichtlich der notwendigen Substanzmengen als auch der erforderlichen Reaktionsdauern eingespart werden. Darüber hinaus wird die thermische Prozessführung durch die verringerten Massenströme vereinfacht und die Sicherheit bei der Durchführung der chemischen Reaktionen gegebenenfalls erheblich erhöht.

25 Oftmals ist es dabei notwendig, aus einem kontinuierlich betriebenen Mikroreaktionssystem geringe Probenmengen zu entnehmen, ohne den Fluss der Reagenzien durch das Mikroreaktionssystem oder eine ablaufende chemische Reaktion zu behindern oder zu stoppen. Dazu ist
30 üblicherweise eine Austrittsöffnung vorgesehen, die an geeigneter Stelle innerhalb des Mikroreaktionssystems angeordnet ist und über ein Ventil steuerbar ist. Je nach

Ausgestaltung der Austrittsöffnung und des diese Austrittsöffnung steuernden Ventils entstehen dabei mit dem Mikroreaktionssystem in Verbindung stehende Hohlräume, in welchem die im Mikroreaktionssystem ablaufende chemische

- 5 Reaktion nicht oder nur unter anderen, meistens unkontrollierbaren Bedingungen abläuft. Das Vorhandensein solcher als Totvolumina bezeichneter Hohlräume kann die chemische Reaktion im Mikroreaktionssystem in unerwünschter Weise beeinflussen und zudem die Aussagekraft einer
- 10 Auswertung vermindern, bei welcher die entnommene Probenmenge ausschließlich oder zum Teil aus einem im Bereich der Austrittsöffnung bestehenden Totvolumen entnommen wurde.
- 15 Zusätzlich erfordert die Verwendung von Ventilen aufwendige Spülvorgänge, um nach Beendigung einer durchgeföhrten Mikroreaktion und vor Beginn einer nachfolgenden Mikroreaktion das Mikroreaktionssystem einschließlich des damit in Verbindung stehenden Ventils sorgfältig zu
- 20 reinigen, um eine Kontamination der nachfolgenden Mikroreaktion zu vermeiden. Ebenfalls lässt sich ein dichter Verschluss einer Austrittsöffnung mittels eines Ventils nur mit erheblichem konstruktivem Aufwand sicherstellen.
- 25 Aufgabe der Erfindung ist es demzufolge, eine Probenentnahmeverrichtung so auszustalten, dass aus einem Mikroreaktionssystem zuverlässig Proben entnommen werden können, wobei Totvolumina im Bereich der Austrittsöffnung
- 30 zur Probenentnahme möglichst vermieden und dadurch eine Beeinträchtigung der im Mikroreaktionssystem ablaufenden chemischen Reaktion vermindert werden soll.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass eine Öffnung eine Absaugleitung seitlich neben der Austrittsöffnung angeordnet ist, wobei in der Absaugleitung 5 zum Absaugen der aus der Austrittsöffnung austretenden Substanzen ein Unterdruck erzeugbar ist. Die Austrittsöffnung wird dabei entweder als Ausgang des Mikroreaktionssystems zum vollständigen Austreten der an 10 der chemischen Reaktion beteiligten Substanzen verwendet oder an geeigneter Stelle innerhalb des Mikroreaktionssystems ausreichend klein gestaltet, so dass 15 eine an dieser Stelle kontinuierlich austretende Substanzmenge die im Mikroreaktionssystem ablaufende Reaktion nicht wesentlich beeinträchtigt. Dadurch besteht keine Notwendigkeit für die Anordnung eines Ventils zwischen der Austrittsöffnung und dem damit verbundenen Mikroreaktionssystem, so dass praxistaugliche konstruktive Ausgestaltungen denkbar sind, die mit einem nur minimalen oder sogar gänzlich ohne ein Totvolumen im Bereich der 20 Austrittsöffnung auskommen.

Ob die aus der Austrittsöffnung zu einem bestimmten Zeitpunkt austretende Substanzmenge nicht weiter verwendet oder aber als entnommene Probe einer weiteren Auswertung 25 zugeführt wird, lässt sich mittels der unmittelbar neben der Austrittsöffnung angeordneten Absaugleitung steuern. Herrscht in der Absaugleitung ein ausreichender Unterdruck, so wird die aus der Austrittsöffnung zu einem bestimmten Zeitpunkt austretende Substanzmenge in die Absaugleitung 30 hinein gesaugt. Ohne Unterdruck in der Absaugleitung fällt die aus der Austrittsöffnung austretende Substanzmenge unbeeinflusst neben der Absaugleitung vorbei und kann

unterhalb der Absaugleitung aufgefangen und gesammelt werden. Abhängig von einer bevorzugten konstruktiven Gestaltung oder dem Mengenverhältnis von nicht weiter verwendeter Substanz zu der als entnommene Probe zur

5 weiteren Auswertung herangezogene Substanz kann entweder die in die Absaugleitung abgesaugte Substanzmenge oder die unterhalb der Absaugleitung neben dieser herabfallende Substanzmenge zur weiteren Verwendung herangezogen werden.

10 Vorzugsweise ist dabei vorgesehen, dass um die Austrittsöffnung herum ein Gehäuse angeordnet ist mit einer Auslassöffnung für aus der Austrittsöffnung austretende Substanzen und mit einer Durchführungsöffnung für die Absaugleitung. Das Gehäuse schützt einerseits den Bereich
15 um die Austrittsöffnung vor ungewünschten unkontrollierbaren Umgebungseinflüssen und erlaubt andererseits mit einfachen Mitteln die präzise und reproduzierbare Anordnung der Absaugleitung im Verhältnis zur Austrittsöffnung. Je näher die Öffnung der
20 Absaugleitung relativ zur Austrittsöffnung angeordnet werden kann, ohne dass austretende Substanzen in direkten Kontakt mit der Absaugleitung kommen, umso geringer ist der mindestens notwendige Unterdruck innerhalb der Absaugleitung, um ein vollständiges Absaugen der aus der
25 Austrittsöffnung austretenden Substanzmenge zu gewährleisten.

Einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens zufolge ist vorgesehen, dass die Anordnung der Öffnung der

30 Absaugleitung relativ zur Austrittsöffnung veränderbar ist. Auf diese Weise kann bei vorgegebenem Unterdruck in der Absaugleitung die dadurch verursachte Saugwirkung im

Bereich der Austrittsöffnung verändert werden, um möglicherweise unterschiedlichen Eigenschaften der verwendeten Substanzen und Reaktionsprodukte, beispielsweise verschiedenen Viskositäten oder

5 Flüchtigkeiten Rechnung zu tragen.

Gemäß einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens ist vorgesehen, dass die Absaugleitung in einen Sammelbehälter mündet, der über ein Ventil mit einer Vakuumleitung

10 verbunden ist. So kann beispielsweise bei kontinuierlichem Unterdruck das Mikroreaktionssystem über die Austrittsöffnung vollständig entleert werden, wobei die austretenden Substanzmengen über die Absaugleitungen in den Sammelbehälter gespült werden. Nach einer vollständigen
15 Entleerung des Mikroreaktionssystems, gegebenenfalls mit einer nachfolgenden Spülung mit Reinigungsmitteln, befinden sich alle an der Reaktion beteiligten Substanzen in dem Sammelbehälter, beispielsweise einer handelsüblichen Waschflasche. Dieser Sammelbehälter kann einfach von der
20 Probenentnahmeverrichtung getrennt und entnommen werden, um eine Entsorgung oder weitere Verwendung der Reaktionsprodukte zu ermöglichen.

Über das in der Vakuumleitung zum Sammelbehälter

25 angeordnete Ventil lässt sich der Unterdruck in dem Sammelbehälter und der in den Sammelbehälter mündenden Absaugleitung in einfacher Weise steuern. Die Vakuumleitung führt entweder direkt zu einer Vakuumpumpe oder ist Teil eines Vakuumsystems mit einer Vielzahl von Anschlüssen, wie
30 es insbesondere in größeren chemischen Labors installiert ist. Der Sammelbehälter und die Absaugleitung weisen dabei ein ausreichend kleines Innenraumvolumen auf, um möglichst

verzögerungsfrei in Abhängigkeit von der Ventilsteuerung einen ausreichenden Unterdruck zum Absaugen aufbauen oder ausgleichen zu können.

- 5 In dieser vorteilhaften Betriebsart des kontinuierlichen Absaugens der aus der Austrittsöffnung austretenden Substanzmengen kann eine Probe zu einem beliebigen Zeitpunkt entnommen werden, indem durch kurzzeitiges Schließen des Ventils der Absaugvorgang unterbrochen wird
- 10 und die aus der Austrittsöffnung austretende Substanzmenge an der Absaugleitung vorbei in einen unterhalb der Austrittsöffnung angeordneten Probenbehälter fällt. Die zu entnehmende Probenmenge lässt sich über die Zeitdauer vorgeben, innerhalb der kein Absaugen der austretenden
- 15 Substanzen stattfindet.

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass die Austrittsöffnung in Form einer Kapillare gestaltet ist. Eine Kapillare ermöglicht einerseits ein genaues Dosieren auch von geringen Substanzmengen während des Austretens aus dem Mikroreaktionssystem und verhindert andererseits weitgehend eine Beeinflussung der in dem Mikroreaktionssystem ablaufenden Reaktionen durch die wechselnden Druckverhältnisse in unmittelbarer Umgebung der Austrittsöffnung. Der Innendurchmesser der Kapillare wird dabei zweckmäßigerverweise ausreichend klein gewählt, um ein vollständiges Absaugen der austretenden Substanzmengen zu gewährleisten und andererseits ausreichend groß gewählt werden, um ein kontinuierliches Austreten der Substanzen nicht durch einen stark ansteigenden Differenzdruck bei der Kapillare zu gefährden. Mit einer geeigneten Kapillare kann insbesondere sichergestellt werden, dass die Substanz in

einem feinen, freien Strahl aus der Austrittsöffnung austritt.

Vorteilhafterweise ist vorgesehen, dass die

- 5 Probenentnahmeverrichtung im Bereich der Austrittsöffnung beheizbar ist. Es hat sich gezeigt, dass es bei Verwendung von leicht flüchtigen Lösungsmitteln wie beispielsweise Dichlormethan oder Äther auf Grund der Verdampfungsenthalpie des Lösungsmittels zur Eisbildung an
- 10 der Austrittsöffnung kommen kann. Diese ungewünschte Beeinträchtigung während des Betriebs kann durch eine Erwärmung der Probenentnahmeverrichtung im Bereich der Austrittsöffnung ohne weiteres vermieden werden.
- 15 Einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens zufolge ist vorgesehen, dass zur Beheizung eine elektrische Heizvorrichtung oder eine Wärmekopplung vorgesehen ist. Eine elektrische Heizvorrichtung in Form eines steuerbaren Heizdrahtes lässt sich mit einfachen Mitteln in
- 20 vorteilhafter Weise an die Ausgestaltung der Austrittsöffnung beispielsweise in Form einer Kapillare anpassen.

Gemäß einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens ist

- 25 vorgesehen, dass im Bereich der Austrittsöffnung eine die Luftfeuchtigkeit verdrängende Schutzgasatmosphäre herstellbar und erhaltbar ist. Die Schutzgasatmosphäre kann anstelle oder zusätzlich zu einer Heizvorrichtung verwendet werden, um eine unerwünschte Eisbildung an einer sich
- 30 abkühlenden Austrittsöffnung zu verhindern. Darüber hinaus ist es mittels einer Schutzgasatmosphäre möglich, eine

Verunreinigung der aus der Austrittsöffnung austretenden Substanzen weitgehend zu verhindern.

Vorteilhafterweise ist vorgesehen, dass eine Öffnung einer

5 Druckluftleitung seitlich neben der Austrittsöffnung der Öffnung der Abluftleitung gegenüber liegend angeordnet ist, wobei in der Druckluftleitung ein Überdruck eines Gases erzeugbar ist, um mit dem durch die Öffnung der Druckluftleitung ausströmenden Gas die aus der

10 Austrittsöffnung austretenden Substanzen in Richtung der Öffnung der Absaugleitung zu blasen. Auf diese Weise können die austretenden Substanzen unterstützend zum Absaugvorgang durch das mit Überdruck austretende Gas in Richtung der Öffnung der Absaugleitung geblasen werden, wodurch sich

15 eine vollständige und sichere Absaugung aller austretenden Substanzen auch bei ungünstigen Bedingungen oder mit vergleichsweise geringeren Druckdifferenzen zum Umgebungsdruck in der Abluftleitung, beziehungsweise Druckluftleitung gewährleisten lassen.

20

Gemäß einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens ist vorgesehen, dass als Gas ein chemisch weitgehend inaktives Schutzgas verwendet wird. Dadurch werden unerwünschte Reaktionen des ausströmenden Gases mit den Substanzen

25 vermieden, die gemeinsam in die Absaugleitung abgesaugt werden. Auch lässt sich bei Verwendung eines Schutzgases eine im Bereich der Austrittöffnung der Substanzen hergestellte Schutzgasatmosphäre ungestört aufrechterhalten.

30

Vorzugsweise ist vorgesehen, dass die Probenentnahmeverrichtung weitgehend oder vollständig aus chemisch beständigen Materialien herstellbar ist.

5 Nachfolgend wird ein Ausführungsbeispiel der Erfindung näher beschrieben, das in der Zeichnung dargestellt ist.

Die in der Figur dargestellte Probenentnahmeverrichtung 1 ist über einen Schlauch 2 mit einem Mikroreaktionssystem 3 verbunden. Nach erfolgter Reaktion wird das gesamte Mikroreaktionssystem 3 über die Probenentnahmeverrichtung 1 vollständig entleert. Die Austrittsöffnung 4 ist in Form einer Kapillare gestaltet. Der Schlauch 2 ist über ein Anschlussstück 5 lösbar mit der Austrittsöffnung 4 in Form einer Kapillare verbunden. Auf diese Weise können mehrere Mikroreaktionssysteme 3 mit verschiedenen Probenentnahmeverrichtungen 1 in beliebiger Kombination verwendet werden, so dass beispielsweise in Abhängigkeit der verwendeten Substanzen zugeordnete Probeentnahmeverrichtungen 1 mit einem für bestimmte Anwendungen geeignete Mikroreaktionssysteme 3 kombiniert werden kann oder ein zu reinigendes Mikroreaktionssystem 3 oder eine zu reinigende Probenentnahmeverrichtung 1 einfach ausgetauscht werden können, um einen möglichst kontinuierlichen Betrieb zu gewährleisten.

Die als Kapillare gestaltete Austrittsöffnung 4 ist im Innenraum eines hülsenförmigen Gehäuses 6 beweglich angeordnet. Sowohl das Anschlussstück 5 des Schlauchs 2 als auch die Austrittsöffnung 4 in Kapillarform sind in einem Gehäusedeckel 7 befestigt, der über ein Schraubgewinde mit dem Gehäuse 6 in Eingriff steht und so eine

Längsverschiebung des offenen Endes der Kapillare relativ zum Gehäuseboden des Gehäuses 6 ermöglicht.

Das Gehäuse 6 weist benachbart zur kapillarförmigen

5 Austrittsöffnung 4 eine Durchführungsöffnung 8 auf, durch die hindurch eine Absaugleitung 9 in das Innere des Gehäuses 6 ragt. Die Absaugleitung 9 mündet in eine Waschflasche 10, die über ein Magnetventil 11 mit einer Vakuumleitung 12 verbunden ist.

10

Bei geöffnetem Magnetventil 11 entsteht in der Waschflasche 10 und der Absaugleitung 9 ein Unterdruck, der bewirkt, dass aus der Austrittsöffnung 4 austretende Substanzen 13 in die Absaugleitung 9 gesaugt und in der Waschflasche 10 gesammelt werden.

Zur Entnahme einer Probe der Reaktionsprodukte wird das Magnetventil 11 geschlossen und dadurch der Unterdruck in der Absaugleitung 9 für eine definierte Zeit aufgehoben,

20 wodurch die aus der Austrittsöffnung 4 austretende Substanzmenge 13 nicht in die Absaugleitung 9 gesaugt wird, sondern durch eine Auslassöffnung 14 im Boden des Gehäuses 6 hindurch austritt und in einem nicht dargestellten Probenbehälter aufgefangen werden kann.

25

Über die Dauer des eingeschalteten oder ausgeschalteten Vakuums lässt sich die abgesaugte bzw. durch die Auslassöffnung 14 austretende Substanzmenge 13 präzise dosieren, so dass eine Verwendung der

30 Probenentnahmeverrichtung auch als Dosiersystem denkbar ist.

Seitlich neben der kapillarförmigen Austrittsöffnung 4 ist gegenüber der Öffnung der Absaugleitung 9 eine Öffnung einer Druckluftleitung 15 angeordnet. Wird das in der Druckluftleitung befindliche Gas mit Überdruck

- 5 beaufschlagt, so strömt das Gas durch die Öffnung der Druckluftleitung 15 aus und bläst aus der Austrittsöffnung 4 austretende Substanzen in Richtung der Öffnung der Absaugleitung 9. Durch eine gleichzeitig zum Vakuum erzeugte Druckbeaufschlagung in der Druckluftleitung 15
- 10 wird das Absaugen austretender Substanzen in die Absaugleitung 9 unterstützt. Als druckbeaufschlagtes Gas wird zweckmäßigerweise Luft oder ein Inertgas zum gerichteten Wegblasen der austretenden Substanzen verwendet.

15

Es ist auch möglich, bei geeigneter Druckbeaufschlagung der aus der Austrittsöffnung 4 austretenden Substanzen die beschriebene Vorrichtung ohne wesentliche Änderungen auch als Druckkopf zu verwenden.

Merck Patent GmbH

Probenentnahmeverrichtung für ein Mikroreaktionssystem

5

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 10 1. Probenentnahmeverrichtung für ein Mikroreaktionssystem mit einer Austrittsöffnung für an der Reaktion beteiligte Substanzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Öffnung einer Absaugleitung (9) seitlich neben der Austrittsöffnung (4) angeordnet ist, wobei in der Absaugleitung (9) zum Absaugen 15 der aus der Austrittsöffnung (4) austretenden Substanzen (13) ein Unterdruck erzeugbar ist.
- 20 2. Probenentnahmeverrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass um die Austrittsöffnung (4) herum ein Gehäuse (6) angeordnet ist mit einer Auslassöffnung (14) für aus der Austrittsöffnung (4) austretende Substanzen 25 (13) und mit einer Durchführungsöffnung (8) für die Absaugleitung (9).
- 30 3. Probenentnahmeverrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Anordnung der Öffnung der Absaugleitung (9) relativ zur Austrittsöffnung (4) veränderbar ist.
- 30 4. Probenentnahmeverrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Absaugleitung

(9) in einen Sammelbehälter (10) mündet, der über ein Ventil (11) mit einer Vakuumleitung (12) verbunden ist.

5. Probenentnahmeverrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Austrittsöffnung (4) in Form einer Kapillare gestaltet ist.
6. Probenentnahmeverrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probenentnahmeverrichtung (1) im Bereich der Austrittsöffnung (4) beheizbar ist.
7. Probenentnahmeverrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Beheizung eine elektrische Heizvorrichtung oder eine Wärmekopplung vorgesehen ist.
8. Probenentnahmeverrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass im Bereich der Austrittsöffnung (4) eine die Luftfeuchtigkeit verdrängende Schutzgasatmosphäre herstellbar und erhaltbar ist.
9. Probenentnahmeverrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Öffnung einer Druckluftleitung (15) seitlich neben der Austrittsöffnung (4) der Öffnung der Abluftleitung (9) gegenüber liegend angeordnet ist, wobei in der Druckluftleitung (15) ein Überdruck eines Gases erzeugbar ist, um mit dem durch die Öffnung der Druckluftleitung (15) ausströmenden Gas die aus der Austrittsöffnung (4) austretenden Substanzen (13) in Richtung der Öffnung der Absaugleitung (9) zu blasen.

10. Probenentnahmeverrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Gas ein chemisch weitgehend inaktives Schutzgas verwendet wird.
- 5 11. Probenentnahmeverrichtung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Probenentnahmeverrichtung (1) weitgehend oder vollständig aus chemisch beständigen Materialien herstellbar ist.

Merck Patent GmbH

Probenentnahmeverrichtung für ein Mikroreaktionssystem

5

Z u s a m m e n f a s s u n g

- 10 Eine Probenentnahmeverrichtung (1) für ein Mikroreaktionssystem (3) weist eine Austrittsöffnung (4) und eine seitlich neben der Austrittsöffnung (4) angeordnete Öffnung eine Absaugleitung (9) auf, wobei in der Absaugleitung (9) zum Absaugen der aus der
- 15 Austrittsöffnung (4) austretenden Substanzen (13) ein Unterdruck erzeugbar ist. Die Austrittsöffnung (4) ist in Form einer Kapillare gestaltet und kann relativ zur Öffnung der Absaugleitung (9) positioniert werden. Um die Austrittsöffnung (4) herum ist ein Gehäuse (6) mit einer
- 20 Auslassöffnung (14) für aus der Austrittsöffnung (4) austretende Substanzen (13) und mit einer Durchführungsöffnung (8) für die Absaugleitung (9) angeordnet. Die Absaugleitung (9) mündet in einem Sammelbehälter (10), der über ein Magnetventil 11 mit einer
- 25 Vakuumleitung (12) verbunden ist.

1/1

